

**Carboxamide derivatives of glycopeptides.**

Patent Number: ☐ EP0301785, A3  
Publication date: 1989-02-01  
Inventor(s): SITRIN ROBERT DAVID  
Applicant(s): SMITHKLINE BECKMAN CORP (US)  
Requested Patent: ☐ JP1050900  
Application Number: EP19880306808 19880725  
Priority Number(s): US19870080025 19870731  
IPC Classification: A61K37/02; C07K9/00  
EC Classification: C07K9/00F2  
Equivalents: AU2022288, ☐ US4882313, ZA8805483  
Cited patent(s): EP0218416; EP0211490; EP0218099

---

**Abstract**

---

Carboxamide derivatives of the Ardacin and CWI-271 glycopeptide antibiotics and their salts are useful for treating or preventing infection in an animal by gram-positive bacteria and also increase feed-utilization efficiency, promote growth in domestic animals and increase propionate production in lactating ruminants.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭64-50900

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ④ 公開 昭和64年(1989)2月27日  
 C 07 K 9/00 8318-4H  
 A 23 K 1/17 K-6754-2B  
 A 61 K 37/02 ADZ 8615-4C  
 C 07 K 1/06 8318-4H  
 7/64  
 // C 07 K 99:00 審査請求 未請求 請求項の数 12 (全12頁)

⑬ 発明の名称 グリコペプチドのカルボキサミド誘導体

⑭ 特 願 昭63-191985

⑮ 出 願 昭63(1988)7月28日

優先権主張 ⑯1987年7月31日⑰米国(US)⑱080025

⑲ 発 明 者 ロバート・デイビツ アメリカ合衆国ペンシルベニア州19444、ラフアイエツ  
 ト・シトリン ト・ヒルズ、エマーソン・ドライブ 237番

⑳ 出 願 人 スミスクライン・ベツ アメリカ合衆国ペンシルベニア州19103、フィラデルフィ  
 クマン・コーポレイシ ア、ワン・フランクリン・プラザ(番地の表示なし)  
 ヨン

㉑ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

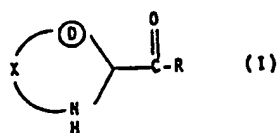
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

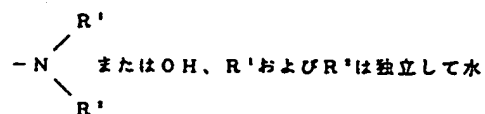
グリコペプチドのカルボキサミド誘導体

## 2. 特許請求の範囲

(1)式(1):



[XはAAJ-271またはアルダシングリコペ  
 プチド抗生物質の残部またはその加水分解生成物、  
 N-アシルまたはグリコシル化誘導体、Dはグリ  
 コペプチドのD環、RはNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Y、Yは



素または炭素数1~3のアルキル、nは0~6を  
 意味し、および該グリコペプチド抗生物質に結合  
 しているいずれの糖の遊離カルボキシル基も前記  
 Rにより置換されうる]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

(2)Xがアルダシングリコン、アルグシマン  
 ノシルアグリコン、アルダシンA、AAJ-2  
 71C、AAJ-271C、から選択されるグリ  
 コペプチド抗生物質の残部である前記第(1)項の  
 化合物。

(3)RがNH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、NH  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、NH  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>または  
 NHNH<sub>2</sub>である前記第(1)項または第(2)項の  
 化合物。

(4)RがNH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O  
 H、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>またはNH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
 NHCH<sub>3</sub>からなる群から選択される前記第(3)  
 項の化合物。

(5)アルダシングリコン-(2-アミノエチ  
 ルアミド)、アルダシングリコン-(2-ヒドロ  
 キシエチルアミド)、アルダシングリコン-(2  
 -N,N-ジメチルアミノエチルアミド)またはア  
 ルダシングリコン-(2-N-メチルアミノエ

チルアミド)である前記第(4)項の化合物。

(6)アルダシンアグリコンアミド、アルダシンアグリコン-(6-アミノヘキシルアミド)、アルダシンA-ジアミド、アルダシンA-ジヒドラジド、アルダシンA-ジ-(2-ヒドロキシルエチルアミド)、アルダシンA-ジ-(2-アミノエチルアミド)、アルダシンマンノシルアグリコンアミド、アルダシンマンノシルアグリコン-(2-アミノエチルアミド)、AAJ-271C、ジアミド、AAJ-271C、ジアミドからなる群から選択される前記第(1)項の化合物。

(7)医薬として用いる前記第(1)~(6)項のいずれか1つの化合物。

(8)前記第(1)~(6)項のいずれか1つの化合物および医薬上許容される担体からなることを特徴とする医薬組成物。

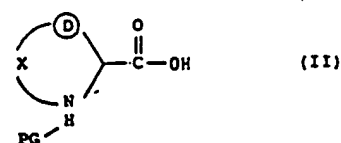
(9)前記第(1)~(6)項のいずれか1つの化合物またはその医薬上許容される塩および標準飼料配合物からなることを特許とする飼料組成物。

(10)前記第(1)~(9)項のいずれか1つの化合

物または組成物またはそのいずれもの混合物を動物に経口投与することと特徴とする動物の飼料利用増大方法。

(11)前記第(1)~(9)項のいずれか1つの化合物または組成物またはそのいずれもの混合物を反芻動物に経口投与することと特徴とする乳分泌反芻動物の乳生産向上方法。

(12)適当な縮合剤の存在下に式(II):



[式中、Xおよび①は前記第(1)項と同意義、およびPGは窒素保護基を意味する]

で示される抗生物質と式:  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{Y}$  (nおよびYは前記第(1)項と同意義)のアミンを反応し、ついで、該窒素保護基を除去し、所望により、その医薬上許容される塩を形成することを特徴とする前記第(1)項の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 発明の分野

本発明は、グリコペプチド抗生物質のカルボキシアミド誘導体に関する。

#### 発明の背景

グリコペプチド抗生物質のうちのバルコマイシン/リストセチン類は非晶質、両性で相対的に高分子量の強い左旋性化合物である。構造的に、それらは、フェノール性アミノ酸および、通常、1またはそれ以上の周辺炭水化物残基を有するヘプタペプチドアグリコンコアからなる。ウィリアムズら、トビックス・イン・アンチバイオティクス・ケミストリー(Williams et al., Topics in Antibiotic Chemistry)、5巻、119~158頁参照。この類の公知の構成員としては、バンコマイシン(マッコーミックら(McCormick et al.), 米国特許第3067099号)、リストセチン(フィリップら(Philip et al., 米国特許第2990329号)、A35512(ミッセルら(Michel et al.), 米国特許第40

83964号)、アボバルシン(クンストマンら(Kunstmann et al.), 米国特許第3338786号およびデボノ(Debono), 米国特許第4322343号)、タイコブラニン(バードンら、ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス(Bardone et al., J. Antibiot.), 31, 170(1978))、アクタブラニン(ラウン(Raun), 米国特許第3816618号、ボエクラ(Boeck et al.), 米国特許第4537715号)、AAD-216(アルダシン(ardacin)(ボビエーら(Bowie et al.), 米国特許第4548974号)、A477(ラウンら(Raun et al.), 米国特許第3928571号)、OA7653(ニシダら(Nishida et al.), 米国特許第4378348号)、AM374(クンストマンら(Kunstmann et al.), 米国特許第3803306号)、K288(ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス(J. Antibiotics)、シリーズ・エー、14巻、141頁(1961)、アクテノイジンとしても知られている)、タイコマイシン(ボ

ルギら(Borghi et al.), 米国特許第4542018号、マラバーバ(Malabarba et al.), ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス(The Journal of Antibiotics)、XXVIII巻、9号、988~999頁、バーナ(Barna et al.), ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス、XXX011巻、9号、1204~1208頁)、デスバンコサミニルおよびデス(バンコサミニル-O-グリコシル)グリコペプチド(ナガラヤン(Nagarajan)、米国特許第4552701号)、AAJ-271(カーラ(Carr et al.)), 同時係属欧州特許出願第255256号)、A33512B(米国特許第4029769号)、A41030ファクター-a-g(米国特許第4537770号)、AAD-609(欧州特許出願第218416号)およびCWI-785(同時係属欧州特許出願第255299号)が挙げられる。

該グリコペプチド抗生物質は抗菌活性を示し、あるものはメチシリン耐性株を含むグラム陽性菌

の使用を開示しており、ラウンら(Raun et al.), 米国特許第3928571号は、成長を促進し、かつ、ケトン症を予防および治療するためのアクタブラニン、アポバルシン(A477)、バンコマイシンおよびリストセチンの使用を開示しており、ハミルら(Hamill et al.), 米国特許第3952095号は、成長を促進するためのアクタブラニンの使用を開示しており、イングルら(Ingle et al.), 米国特許第4206203号は、ケトン症を予防および治療するためのアポバルシンの使用を開示している。

新規な改良抗生物質は、特にヒト疾患の治療に常必要がある。効力の増加、細菌抑制スペクトラムの拡大化、in vivo 効力の増加およびより高い経口吸収、より高い血液または組織濃度、より長いin vivo 半減期およびより有利な排泄の速度または経路および代謝の速度または様式のような改良した製剤特性は、改良抗生物質のいくつかの目標である。

天然におけるそのような新規化合物の探索に加

に対する治療用途を有する。これらの株は、現在、より新しいβ-ラクタマーゼ耐性セファロスポリンを包含するβ-ラクタム抗生物質にて処理できない。これらの病原体による感染は重大な問題である。例えば、本発明の化合物は、ブドウ球菌性心内膜炎、骨髓炎、肺炎、敗血症、柔組織感染、ブドウ球菌性全腸炎およびシー・ディフィシル(*C. difficile*)により生じる抗生物質関連偽膜性全腸炎を治療するために用いうる。それらは、また、股関節部および心臓外科手術に対する予防法、細菌性心内膜炎および血液透析患者のエス・アウレウス(*S. aureus*)感染に対する予防法に用いうる。

多くのグリコペプチドは、また、動物飼料利用効率を向上させ、それゆえ、動物の成長を促進させ、反芻動物の乳生産を向上させ、かつ、反芻動物のケトン症を治療および予防するのに有用であることが示されている。例えば、レイノルズら(Reynolds et al.), 英国特許第213708A号は、乳生産を向上させるためのアポバルシン

えて、存在する化合物の化学的誘導体が製造されている。初期の方法は、加水分解してまたはそれ以上の炭水化物残基を除去するものである(例えば、チャンら(Chan et al.), 米国特許第4521335号)。デボノ、米国特許第4497802号に記載されているもう一つの方法は、該グリコペプチド核のアミノ末端をアシル化するものである。

#### 発明の要約

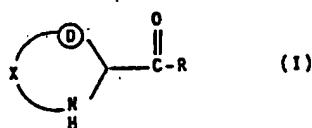
1つの態様において、本発明は、グリコペプチド抗生物質の新規なカルボキサミド誘導体からなる。代表的なこれらの化合物は、アルダシニアグリコン-(2-ヒドロキシエチルアミド)、アルダシニアグリコン-(2-イソブチルカルバモイルエチルアミド)およびアルダシニアグリコン-(2-N-メチルアミノエチルアミド)である。

さらにもう1つの態様において、本発明は、そのような抗生物質からなることを特徴とする抗菌組成物、そのような抗生物質の投与による動物(ヒトを包含する)におけるグラム陽性菌の治療また

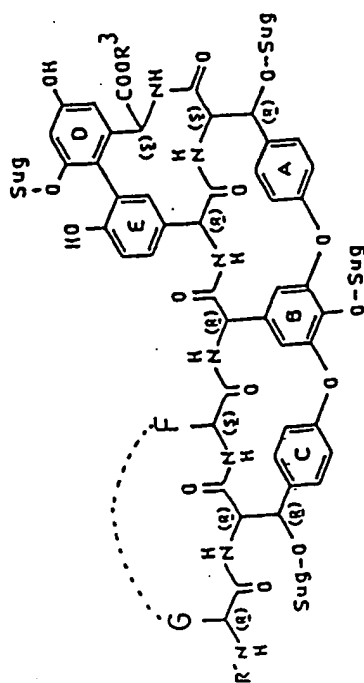
は予防に用いる化合物、食肉用または乳生産用動物のルーメンまたは盲腸中のプロバイオネート産生を増加させるためのそのような抗生物質からなることを特徴とする動物飼料組成物、そのような抗生物質を含有する動物飼料プレミックス、そのような抗生物質の投与による食肉用動物の成長速度を向上させる方法、そのような抗生物質の投与による食肉用または乳生産用動物の飼料利用の効率を向上させる方法およびそのような抗生物質の投与による乳分泌反芻動物の乳生産を向上させる方法に関する。

#### 発明の詳細

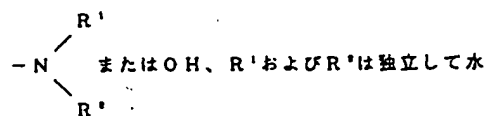
本発明の抗生物質は、バンコマイシン/リストセチン類の他のグリコペプチド抗生物質の化学的に製造したカルボキサミド誘導体である。それらは、式(I):



(II)



[XはAAJ-271またはアルダシングリコペプチド抗生物質の残部またはその加水分解生成物、N-アシルまたはグリコシル化誘導体、OはグリコペプチドのD環、RはNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Y、Yは



素または炭素数1~3のアルキル、nは0~6を意味し、およびこのグリコペプチドに結合しているいずれの糖の遊離カルボキシル基も前記Rにより置換されうる]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

Xは、その類が実質的に、式(II):

[式中、Sugは炭水化物またはH、R'はHまたはMe、GがN-メチルロイシンの側鎖である場合、Fはアスパラギンの側鎖(すなわちバンコマイシン)またはFおよびGは一緒になってジフェニルエーテルフラグメントを構成する(すなわちリストセチンA、アクタブラニンA35512Bおよびタイコブラニン)またはFおよびGはそれぞれ芳香族残基(すなわちアクチノイジンおよびアボバルシン)またはFがメチオニンの側鎖である場合、Gは酸素化芳香族残基である(すなわちCW1-785グリコペプチド)]

に見られる核構造を有するバンコマイシン/リストセチン類のAAJ-271またはアルダシングリコペプチド抗生物質の残部またはその化学的誘導体でありうる。

該バンコマイシン/リストセチン類のグリコペプチド抗生物質の例としては、バンコマイシン、リストセチン、アクタブラニン、A35512B、タイコブラニン、AAJ-271グリコペプチド、A41030ファクター-a、b、c、d、e、f、g、

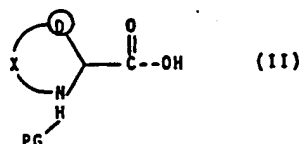
CW1-785グリコペプチド、アクチノイジン、アルゲシン、アボバルシンM43A、B、C、D、A51568AおよびB、AM374、A477、OA7653、AAD-609グリコペプチド(同時係属欧州特許出願第218416号)およびその化学的誘導体が挙げられる。

化学的誘導体は、例えば、アグリコンおよびブソイドアグリコンのような加水分解生成物および米国特許第4497802号(N-アシルグリコペプチド)、米国特許第4552701号[デスバンコサミルおよびデス-(バンコサミニル-O-グルコシル)-グリコペプチド]に記載されているような合成誘導体または同時係属欧州特許出願第87311421.9号に記載されているようなグリコシル化誘導体を包含する。

式(1)の化合物の好ましい下位群は、Xがアルゲシンアグリコン、アルゲシンマンノシルアグリコン、アルゲシンA、AAJ-271-C、およびAAJ-271-C<sub>2</sub>であり、かつ、RがNH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH(

-271-C<sub>2</sub>ジアミド、アルゲシンA-ジヒドラジドである。

もう一つの態様において、本発明は、適当な縮合剤の存在下に式(II)：



[式中、XおよびOは前記と同意義およびPGは窒素保護基を意味する]

で示される抗生物質と式：NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Y(nおよびYは前記と同意義)のアミンを反応し、ついで、該窒素保護基を除去し、所望により、その医薬上許容される塩を形成することを特徴とする式(1)の化合物またはその医薬上許容される塩の製造法を提供するものである。

窒素保護基およびその導入および除去方法は当該分野にて知られている[例えば、ティー・ダブリュー・グリーン、プロテクティブ・グループズ・イン・オーガニック・シンセシス、ジョン・ウ

CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>またはNHNH<sub>2</sub>である化合物である。

特に好ましくは、Xがアルゲシンアグリコンの残部であり、かつ、RがNH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>またはNH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>である化合物である。

式(1)の代表的化合物は、アルゲシンアグリコン-(2-ヒドロキシエチルアミド)、アルゲシンアグリコン-(2-アミノエチルアミド)、アルゲシンアグリコン-(2-N,N-ジメチルアミノエチルアミド)、アルゲシンアグリコン-(2-N-メチルアミノエチルアミド)、アルゲシンマンノシルアグリコン-(2-アミノエチルアミド)、アルゲシンマンノシルアグリコンアミド、アルゲシンAジアミド、アルゲシンA-ジ-(2-ヒドロキシエチルアミド)、アルゲシンA-ジ-(2-アミノエチルアミド)、アルゲシンアグリコンアミド、アルゲシンアグリコン-(6-アミノヘキシルアミド)、AAJ-271-C<sub>2</sub>ジアミド、AAJ

イレイ・アンド・サンズ、ニューヨーク(T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley and Sons, New York), 1981]。好適なPGは1-ブチルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、1-メチルシクロブチルオキシカルボニル、1-メチルシクロヘキシルオキシカルボニルまたはトリフルオロアセチルである。

好適な縮合剤は、式C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>R'(R'はメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル、イソブチルまたはシクロペンチル)で示されるアルキルクロロホーマートを包含する。

好ましくは、本発明の化合物はつぎの方法にて製造する。無水ジメチルホルムアミド(DMF)中の該グリコペプチドを1-ブチルジカーボネートおよび当量のトリエチルアミン(TEA)にて1時間処理し、ついでDMFを減圧除去する。残渣をメタノールの存在下または非存在下に水酸化アンモニウムで処理して1-ブチルカーボネート開裂を行う。溶媒除去後、このN-保護グリコペ

ブチドを精製することなくつぎの工程に用いる。

窒素雰囲気下、該粗N-保護グリコペブチドの無水DMF中溶液を $-10 \sim -15^{\circ}\text{C}$ に冷却する(ドライアイス/エチレングリコール浴)。N-メチルモルホリンおよびイソブチルクロロホーマートを加え、該混合物を20分間攪拌する。該アミンをそのまままたは溶液状態にて加え、冷浴を除去し、該混合物を反応が終了するまで室温にて攪拌する。ある種のアルキルアミンを包含する反応については、引き続き水酸化アンモニウムを加えてイソブチルカーボネート開裂を促進する。溶媒除去後、残渣を手短かにトリフルオロ酢酸(TFA)にて処理してi-ブチルカーボネート開裂を行い、TFAを減圧除去する。

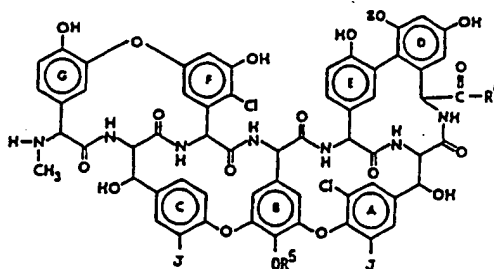
該粗生成物をリン酸ナトリウム水溶液(0.04 M, pH 7.0)中に懸濁し、水酸化アンモニウムにてpHを8~8.5に調整して均質にする。濾過した溶液をアフィニティゲル-10-D-A<sub>2</sub>-D-A<sub>2</sub>のカラムに付す。該カラム結合グリコペブチドをリン酸ナトリウム水溶液(0.04および

0.02 M, pH 7.0、それぞれ1~5カラム容量)、水(1~5カラム容量)にて洗浄し、該結合物質を水酸化アンモニウム水溶液(0.1 M)中50%アセトニトリルにて溶出し、蒸餾する。

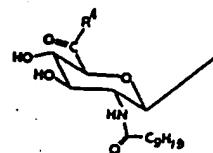
該アフィニティ単離物質をリン酸カリウム水溶液(0.01 M)中のアセトニトリルの等濃度系を用い、スチールカラム中に充填したワットマンバーティシルODS-3の半調製逆相HPLCにより精製する。類似のフラクションをブールし、5~10%有機溶媒に希釈し、HP-20(ダイアイオン)樹脂のカラムに付す。該カラム結合生成物を50%水性アセトニトリルにて溶出する前に5~10カラム容量の水で洗浄する。アセトニトリルを減圧除去し、凍結乾燥にて水を除去する。

本発明の方法において出発物質として用いる好ましい鎖化合物は、全てグリコペブチド抗生物質の群の構成員である。AAD-216抗生物質は、米国特許第4548974号に記載されている。AAJ-271抗生物質は、同時係属欧州特許出願第255256号に記載されている。

AAD-216およびAAJ-271抗生物質およびそのカルボキサミド誘導体の構造を式2a~2sに示す。

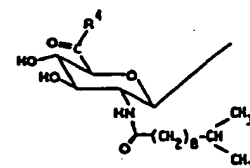


化合物	Z	J	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
2a アルグリンアグリコン	H	Cl	OH	H
2b アルグリンマンノシルアグリコン	D-マンノース	Cl	OH	H
2c アルグリンアグリコンアミド	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H
2d アルグリンアグリコン-(2-ヒドロキシエチルアミド)	H	Cl	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H
2e アルグリンアグリコン-(2-アミノエチルアミド)	H	Cl	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
2f アルグリンアグリコン-(2-N-メチルアミノエチルアミド)	H	Cl	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H
2g アルグリンアグリコン-(2-N,N-ジメチルアミノエチルアミド)	H	Cl	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
2h アルグリンアグリコン-(6-アミノヘキシルアミド)	H	Cl	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	H
2i アルグリンA	D-マンノース	Cl	OH	

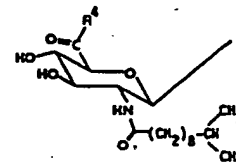


2j アルグリンAジアミド	D-マンノース	Cl	NH <sub>2</sub>	
2k アルグリンAジヒドラジド	D-マンノース	Cl	NHNNH <sub>2</sub>	
2l アルグリンA-2-(2-ヒドロキシエチルアミド)	D-マンノース	Cl	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
2m アルグリンA-2-(2-アミノエチルアミド)	D-マンノース	Cl	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	

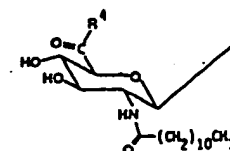
化合物	Z	J	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
2a アルグリンマンノシルアグリコンアミド	D-マンノース	Cl	NH <sub>2</sub>	H
2o アルグリンマンノシルアグリコン-(2-アミノエチルアミド)	D-マンノース	Cl	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
2p AAJ-271 C <sub>1</sub>	D-マンノース	H	OH	



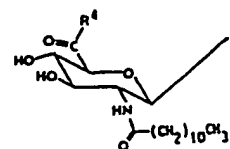
2q AAJ-271 C <sub>1</sub> ジアミド	D-マンノース	H	NH <sub>2</sub>	
--------------------------------	---------	---	-----------------	--



2r AAJ-271 C <sub>2</sub>	D-マンノース	H	OH	
---------------------------	---------	---	----	--



2s AAJ-271 C <sub>2</sub> ジアミド	D-マンノース	H	NH <sub>2</sub>	
--------------------------------	---------	---	-----------------	--





本発明の抗生物質は、公知の方法により医薬上許容される塩に変換できる。そのような塩は、強いまたは適度な強さの有機または無機酸にて形成される。例えば、該抗生物質をエタノールのような水混和性溶媒中でそのような酸と反応させ、過剰のエチルエーテルもしくはクロロホルムなどを用い沈殿により該塩を単離するか、直接または該溶媒を除去することにより前記の塩を分離する。本発明に包含される塩の例としては、酢酸、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、トルエンスルホン酸塩、リン酸塩および硝酸塩が挙げられる。

本発明の抗生物質およびその塩は、全てグラム陽性菌に対して *in vitro* および *in vivo* 活性検定にて抗菌活性を示し、それゆえ、例えば、スタフィロコッカス(*Staphylococcus*)(ベータ・ラクタム耐性株を含む)、ストレプトコッカス(*Streptococcus*)およびクロストリジウム(*Clostridium*)種によるヒトまたは動物の感染を

予防または治療するのに用いることができる。

標準マイクロタイター検定の代表的な結果を、抗生物質の最小阻止濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )としてつぎの第1表に示す。

第1表において、試験微生物1~5は、スタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)の異なる株であり、6、8、11、13および14は、スタフィロコッカス・エピデルミディス(*Staphylococcus epidermidis*)の異なる株であり、7はスタフィロコッカス・ヘモリティカス(*Staphylococcus haemolyticus*)であり、9および10はストレプトコッカス・フェカリス(*Streptococcus faecalis*)の異なる株であり、12はスタフィロコッカス・サプロフィティカス(*Staphylococcus saprophyticus*)である。

第1表  
試験微生物

化合物	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2c	0.2	0.2	0.4	0.4	0.2	0.4	0.8	0.4	0.2	0.4	0.4	0.2	0.4	0.2
2d	0.05	0.05	0.05	0.2	0.2	0.4	0.8	-	0.2	-	0.8	0.4	0.2	0.4
2e	0.05	0.05	0.05	0.2	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05
2g	0.2	0.1	0.2	0.4	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.05	0.05
2f	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.1
2h	0.1	0.1	0.4	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	-
2n	0.2	0.8	0.1	3.1	0.4	1.6	1.6	-	0.2	-	6.3	1.6	1.6	1.6
2o	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	1.6	0.8	0.2	0.2	0.8	0.4	0.1	-
2j	0.8	1.6	0.8	3.1	1.6	6.3	3.1	6.3	0.2	0.1	6.3	3.1	3.1	0.8
2k	3.1	3.1	1.6	6.3	3.1	12.5	12.5	12.5	0.4	0.1	12.5	6.3	3.1	3.1
2l	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	1.6	0.8	0.4	0.1	0.1	0.8	0.8	0.2	-
2m	0.1	0.1	0.1	0.8	0.4	1.6	0.8	0.1	0.1	0.1	0.8	0.4	0.2	-
2q	0.8	1.6	0.8	>1.6	1.6	12.5	3.1	6.3	0.2	0.2	12.5	12.5	3.1	3.1
2s	50	-	-	25	25	50	12.5	50	3.1	6.3	-	-	-	-
バンコマイシン	3.1	1.6	1.6	>3.1	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
2a	0.8	0.8	0.4	0.4	0.8	0.8	6.3	3.1	0.8	0.8	1.6	1.6	1.8	0.8
2b	1.6	1.6	0.8	>1.6	1.6	12.5	25	6.3	0.8	0.8	25	3.1	6.3	-
2i	6.3	3.1	0.8	>6.3	3.1	50	25	25	0.8	0.8	25	12.5	6.3	5.1
2p	0.4	0.4	0.2	0.8	0.4	6.3	6.3	25	6.3	6.3	25	1.6	6.3	6.3
2r	0.8	0.8	0.2	1.6	0.8	25	12.5	12.5	0.2	0.2	25	1.6	6.3	3.1

本発明は、前記抗生物質化合物の少なくとも1種および医薬上許容される担体を含有する医薬組成物を本発明の範囲内に包含する。該組成物は、また、他の活性抗生物質を含有してもよく、または本発明の化合物の混合物でありうる。該組成物は問題とする投与経路に適したいずれの医薬形態に製造してもよい。そのような組成物の例には、錠剤、カプセル、丸剤、粉末および顆粒剤のような経口投与用固体組成物；溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤のような経口投与用液体組成物；減菌溶液、懸濁液またはエマルジョンのような非経口投与用調製物；およびゲル、クリーム、軟膏または膏薬のような局所投与用調製物がある。

本発明の化合物を含有する有効な注射用組成物は、懸濁液または溶液形態のいずれかでありうる。好適な処方調製において、明らかなように、通常、酸付加塩の水溶解度は遊離塩基のそれよりも大きい。同様に、該塩基は中性または塩基性溶液よりも希酸または酸性溶液により溶解する。

溶液形態において、該化合物は医薬上許容され

ナフタレンスルホネート、アルキルベンゼンスルホネートおよびポリオキシエチレンソネビタンエーテルは有用な懸濁剤である。

液体懸濁媒体の親水性、密度および表面張力に影響を及ぼす多くの物質は、それぞれの場合に注射用懸濁液を調製する補助的役割を果たしうる。例えば、シリコン消泡剤、ソルビトールおよび糖は有用な懸濁剤でありうる。

抗菌剤として用いるには、該組成物は該活性成分の濃度が治療する特定の微生物に対する最小阻止濃度より高くなるように投与する。本発明の抗生物質化合物は、ヒトを含む動物のグラム陽性病原性微生物による感染の予防および治療に有効である。70kgのヒトに対する筋肉内注射によるような代表的非経口投与は、1日につき約100～約2000mg、好ましくは、約500～約1000mgであるが、当然、最適投与量は、該細菌感染の種類および重症度、該動物の年齢および体重および投与経路のような因子による。最適投与量は、標準方法の使用により容易に決定できる。1日1

回<sup>ニリ</sup>投与するのが好ましいが、1日2回または3回の投与も可能である。

注射用懸濁液組成物は、ビヒクルとしてのアジュバントを含有するかまたは含有しない液体懸濁媒体を必要とする。該懸濁媒体は、例えば、水性ポリビニルピロリドン、植物油または高精製鉱油のような不活性油または水性カルボキシメチルセルロースでありうる。

適当な医薬上許容されるアジュバントは、該化合物を懸濁組成物中に懸濁しておくために必要でありうる。該アジュバントは、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチンおよびアルギネートのうちから選択しうる。多くの界面活性剤も懸濁剤として有用である。レシチン、アルキルフェノールポリエチレンオキシド付加物、

回投与するのが好ましいが、1日2回または3回の投与も可能である。

本発明のある種の抗生物質は、また、動物成長促進剤および動物飼料利用効率増強剤としての活性を有することが示された。飼料利用効率および成長促進を増大させるためには、本出願の化合物を全飼料1t当たり約1～約200gの量にて適当な飼料にて経口投与する。反芻動物の乳生産を増大させるためには、1日体重1kg当たり約0.1～約10mgの量を経口投与する。

本発明の動物飼料組成物は、食肉用および乳生産用動物の成長速度および飼料効率を向上させるのに有効であるが、該動物が飼料の消化を損なわない程度に毒性または有害性のない式(1)の抗生物質、およびその塩またはその混合物のうちから選択された活性成分の一定量を補足した該動物の通常の飼料配合物からなることを特徴とする。明らかなように、該活性成分の量は、該成分のコスト、動物の種および大きさ、選択された該抗生物質の相対活性または基礎飼料として用いられる飼

料配合物の種類のような因子により変化する。

ブタおよび家禽に対する代表的飼料配合物を以下に示す。

体重18～45kgの成長したブタに対するブタ配合物は、つぎの処方を用いて調製する：

コーン、粉砕物	78.15%
大豆油ミール(44%)	17.0%
肉片(50%)	3.0%
オイスター・シェルフレーバー	0.4%
ボーンミール	0.5%
酸化亜鉛	0.1%
ビタミンA、B、B <sub>12</sub> およびDサブ リメント	適宜

ブロイラー用ニワトリ配合物は、つぎの処方を用いて調製する。

イエロー・コーンミール	67.35%
大豆油ミール	24.00%
メンヘーデン魚粉	6.00%
蒸気処理したボーン・ミール	1.00%
粉砕した石灰石	1.00%

日当たり13～130gの飼料を食し、シチメンチョウはその2倍の量を食す。飼料の既算摂取量は、食用肉動物の体重および年齢による。

式(1)の抗生物質またはその混合物の中から選択された活性成分をそのような飼料配合物と均一に混合して補足飼料を得、ついで、それを最もしばしばには、慣例に従い自由に摂食させる。これを行うのに都合よくは、所望により、駆虫剤、窒素源または抗生物質、たとえば、パージニアマイシンまたはオキシテトラサイクリンのような公知の他サプリメントと組合せるか組合せない本発明の補足成長促進剤のプレミックスは、処方者または飼料を与える者に販売する製造業者によって調製される。該プレミックス中の式(1)の抗生物質またはその混合物の中から選択された該活性成分の濃度は、通常、5～75重量%または完成飼料配合物の濃度より1.00～2000倍高い濃度である。該プレミックス形態は、液体または固体であってよい。プレミックスビヒクルは、コーン油、綿実油、糖蜜またはディスティラーズ・ソルブル

ヨウ化物塩	0.34%
25%塩化コリン	0.13%
ビタミンB <sub>12</sub>	0.10%
硫酸マンガン	0.02%
ビタミンミックス	0.06%

離乳期から肥育して仕上げる時期に至るブタの飼料は、補足したものであってよい。ブタは、1日当たり約1kgの飼料(11kgのブタについて)から1日当たり4kgの飼料(68kgのブタについて)を食する。大部分の飼料は、豆科植物サイレージ、小麦ふすま、オート麦、大麦、糖蜜またはタンパク質サプリメントを補足したコーンベースからなる。

家禽飼料は、スターター飼料、ブロイラー飼料および産卵用飼料からなる。該飼料は、通常、粉砕コーン、コーンミールまたは大豆ミールをベースとする。ブロイラー飼料は、しばしば、添加脂肪、タンパク質、およびビタミンなどの高エネルギーサプリメントを含有している。シチメンチョウ飼料は同様であるが、成長開始用飼料および成長用飼料のみからなる。ニワトリまたはキジは1

であり、液体プレミックス調製物を形成する。シロ糖、乳糖、コーンミール、粉砕コーン、小麦粉、炭酸カルシウムまたは大豆ミールが、通常、固体プレミックス調製物用ベースとして用いられる。ついで、該プレミックス組成物を、目的動物に与える飼料全体と均一に混合する。そのようなプレミックス組成物は、本明細書にて用いられているような「飼料組成物」なる語に包含される。

完成飼料中の式(1)の抗生物質またはその混合物の中から選択された該活性成分の濃度は、例えば、全飼料100万部当り重量で活性成分約1～1000部(ppa)またはトン(メートル法の)当り約2～115gの範囲から選択される非毒性かつ活性な量である。好都合には、活性成分の非毒性量は、10～50ppaの範囲から選択される。

本発明の方法は、式(1)の抗生物質の中から選択された活性成分の非毒性かつ成長促進有効量を食用または乳生産用単胃または反芻動物、特に肉牛および乳牛、ヒツジ、ブタおよび家禽に摂食させることを特徴とする。その消化管が、また、

盲腸または盲腸臓器での酸酵を特徴とする他の単胃動物としては、ウサギおよびウマが挙げられる。

前記の前足飼料配合物は、公知の方法により該動物に供与される。牧場、圃または飼育小屋にて自由に摂食させるのが、該動物の成長および乳生産速度を増加させ、該操作の飼料効率を増加させるのに最も好都合である。

#### 実施例

つぎに実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

##### 実施例 1

##### N-*t*-BOCアルグシナグリコンの調製

無水ジメチルホルムアミド(DMF)20  $\mu$ l中のアルグシナグリコン800  $\mu$ g(616  $\mu$ mol)をジ-*t*-ブチルジカーボネート570  $\mu$ l(2.47  $\mu$ mol, 4 eq)およびトリエチルアミン(TEA)345  $\mu$ l(2.47  $\mu$ mol, 4 eq)で1時間処理した。ついでDMFを減圧除去した。残渣をメタノール

ウム、pH 7.0中に懸濁した。水酸化アンモニウムにてpHを8~8.5に調整して均一にした。透過溶液を10-D-Ala-D-Alaアフィニカルゲルのカラムに付し、0.04 Mおよび0.02 Mリン酸ナトリウム(pH 7.0)および水にて洗浄し、ついで水酸化アンモニウム水溶液(0.1 M)中50%アセトニトリルにて溶出し、濃縮した。

該アフィニティ単離物質を、等濃度系のリン酸カリウム水溶液(0.01 M)中アセトニトリルを用いてスチールカラム中に充填したワットマンバーティカル<sup>®</sup> ODS-3上半調製逆相HPLCにより精製した。類似のフラクションをプールし、5~10%有機溶媒に希釈し、マグナム20カラム上に付した。該カラム結合生成物を1分当り25  $\mu$ lの0.01 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (pH 3.2)中20%アセトニトリルにて溶出した。アセトニトリルを減圧除去し、水を凍結乾燥で除去して19  $\mu$ g(収率24%)のアルグシナグリコン(2-アミノエチルアミド)を得た。

HPLCは、一塩基性リン酸カリウム(0.01

7.5  $\mu$ lの存在下7.5 N水酸化アンモニウム7.5  $\mu$ lで3時間処理して*t*-ブチルカーボネート開裂を行った。溶媒除去後、該N-*t*-Boc-アルグシナグリコンを精製することなくつぎの工程に用いた。

##### 実施例 2

##### アルグシナグリコン-(2-アミノエチルアミド)の調製

窒素雰囲気下、粗N-*t*-Boc-アルグシナグリコン81  $\mu$ g(58  $\mu$ mol)の無水DMF 3  $\mu$ l中溶液を-10℃~-15℃に冷却した(ドライアイス/エチレングリコール浴)。イソブチルクロロヘメート300  $\mu$ l(2.7  $\mu$ mol, 47 eq)を加え、該混合物を20分間搅拌した。エチレンジアミン3.5  $\mu$ l(52  $\mu$ mol)を加え、冷却浴を除去し、該混合物を室温で2時間搅拌した。溶媒除去後、残渣をトリフルオロ酢酸(TFA)5  $\mu$ lにて15分間処理して*t*-ブチルカーボネート開裂を行い、TFAを減圧除去した。

粗生成物を250  $\mu$ lの0.04 Mリン酸ナトリ

M、pH 3.2)中でアセトニトリルの線型濃度勾配法を用い、1.5  $\mu$ l/分の流速、220 nmの分光光度計検出によりベックマン345二元液体クロマトグラフィーにて行った。該カラムは、ブラウンリー・スフェリ(Spheri)-5 RP 18プレカラム(1.6  $\times$  30 cm, 5 cm)を有するアルテックス・ウルtrasフィア-ODS(4.6  $\times$  150 cm)であった。線型濃度勾配法は、8分間に亘り14~37%のアセトニトリルとした。

マススペクトルデータは、シュウ酸含有モノチオールグリセロールのマトリックスの標準PAB源を有するVGZAB-1F-HF質量分析計を用いて得た。

##### 実施例 3~15

実質的に実施例1および2の両方の方法を用い、適当なグリコペプチドおよびアミン出発物質を用いることにより実施例3~15の化合物を得た。収率および分析結果を第2表に示す。

第 2 表

実施例番号	化合物	低 分 解 能 F A B			
		収率	M S	M H +	E <sub>1</sub> %
3	アルダシンアグリコンアミド	70%	1295	73	7.1
4	アルダシンアグリコン-(2-ヒドロキシエチルアミド)	99%	1339	67	7.1
5	アルダシンアグリコン-(2-N-メチルアミノエチルアミド)	30%	1352	70	7.7
6	アルダシンアグリコン-(2-N,N-ジメチルアミノエチルアミド)	48.5%	1366	72	7.7
7	アルダシンアグリコン-(6-アミノヘキシルアミド)	28%	1394	71	7.7
8	アルダシンAジアミド	32%	1785	43	7.2
9	アルダシンAジヒドラジド	20.5%	1815	49	7.0
10	アルダシンA-ジ-(2-ヒドロキシエチルアミド)	74%	1873	56	7.3
11	アルダシンA-ジ-(2-アミノエチルアミド)	39%	1871	51	8.4
12	アルダシンマンノシルアグリコンアミド	100%	1457	72	7.1
13	アルダシンマンノシルアグリコン(2-アミノエチルアミド)	75.3%	1500	64	7.8
14	AAJ-271 C <sub>1</sub> ジアミド	33.7%	1729	52	7.3
15	AAJ-271 C <sub>1</sub> ジアミド	47.8%	-	62	-